

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Deltyba 50 mg filmomhulde tabletten

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke filmomhulde tablet bevat 50 mg delamanid.

Hulpstof met bekend effect: elke filmomhulde tablet bevat 100 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Filmomhulde tablet (tablet).

Ronde, gele, filmomhulde tablet.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Deltyba is geïndiceerd voor gebruik als onderdeel van een geschikt combinatieschema voor pulmonale multimedicijnresistente tuberculose (MDR-TB) bij volwassen patiënten wanneer een effectief behandelingsschema niet op een andere manier kan worden samengesteld om redenen van resistentie of verdraagbaarheid (zie rubriek 4.2, 4.4 en 5.1).

De officiële richtlijnen voor het verantwoorde gebruik van antibacteriële middelen moeten in acht worden genomen.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

Behandeling met delamanid moet worden ingesteld en opgevolgd door een arts die ervaren is in de behandeling van multimedicijnresistente *Mycobacterium tuberculosis*.

Delamanid moet altijd worden toegediend als onderdeel van een geschikt combinatieschema voor de behandeling van multimedicijnresistente tuberculose (MDR-TB) (zie rubriek 4.4 en 5.1). Behandeling met een geschikt combinatieschema moet worden voortgezet na voltooiing van de 24 weken durende behandelingsperiode met delamanid, in overeenstemming met de WHO-richtlijnen.

Aanbevolen wordt dat delamanid wordt toegediend middels directe observatietherapie (DOT).

#### Dosering

De aanbevolen dosis voor volwassenen is 100 mg tweemaal daags gedurende 24 weken.

*Oudere patiënten (> 65 jaar)*

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik bij ouderen.

*Nierfunctiestoornis*

De dosering hoeft niet te worden aangepast bij patiënten met een lichte of matig ernstige nierfunctiestoornis. Er zijn geen gegevens over het gebruik van delamanid bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis en het gebruik ervan wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4 en 5.2).

#### *Leverfunctiestoornis*

De dosering hoeft niet te worden aangepast bij patiënten met een lichte leverfunctiestoornis. Delamanid wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met een matig ernstige tot ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.4 en 5.2).

#### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van delamanid bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld.

Er zijn geen gegevens beschikbaar.

#### Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

Delamanid dient met voedsel te worden ingenomen.

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Serumalbumine < 2,8 g/dl (zie rubriek 4.4 met betrekking tot het gebruik bij patiënten met serumalbumine  $\geq$  2,8 g/dl).
- Gebruik van geneesmiddelen die krachtige CYP3A4-inductoren zijn (bijvoorbeeld carbamazepine).

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Er zijn geen gegevens over de behandeling met delamanid langer dan 24 opeenvolgende weken.

Er zijn geen klinische gegevens over het gebruik van delamanid voor de behandeling van

- extrapulmonale tuberculose (bijvoorbeeld centraal zenuwstelsel, bot)
- infecties ten gevolge van andere mycobacteriële species dan die van het *M. tuberculosis*-complex
- latente infectie met *M. tuberculosis*

Er zijn geen klinische gegevens over het gebruik van delamanid als onderdeel van combinatieschema's die worden gebruikt voor de behandeling van geneesmiddelgevoelige *M. tuberculosis*.

Delamanid mag uitsluitend in een geschikt combinatieschema worden gebruikt voor de behandeling van MDR-TB, zoals aanbevolen door de WHO, ter preventie van de ontwikkeling van resistentie tegen delamanid.

Tijdens behandeling zijn er gevallen geweest van resistentie tegen delamanid. Het risico van selectie voor resistentie tegen delamanid blijkt groter te zijn wanneer het met een aantal middelen wordt gebruikt waarvan is voorspeld dat ze actief zijn en/of wanneer deze aanvullende middelen niet behoorden tot de middelen die als meest effectief worden beschouwd tegen *M. tuberculosis*. Bovendien duiden beperkte klinische gegevens erop dat de toevoeging van delamanid aan schema's voor de behandeling van MDR-TB die resistent waren tegen rifampicine en isoniazide maar anderszins gevoelig waren de hoogste werkzaamheid gaf, terwijl het gebruik van delamanid als onderdeel van de beste beschikbare schema's die konden worden samengesteld voor de behandeling van XDR-TB gepaard ging met de laagste werkzaamheid.

#### Verlenging van het QT-interval

QT-verlenging is waargenomen bij patiënten die met delamanid werden behandeld. Deze verlenging neemt na verloop van tijd langzaam toe in de eerste 6-10 weken van de behandeling en blijft daarna stabiel.

QTc-verlenging hangt nauw samen met de belangrijkste metaboliet van delamanid, DM-6705.

Plasma-albumine en CYP3A4 reguleren respectievelijk de vorming en het metabolisme van DM-6705 (zie hieronder bij Speciale overwegingen).

#### *Omvang van het effect van verlenging van het QT-interval*

In een placebogecontroleerd onderzoek bij patiënten met MDR-TB die 100 mg delamanid tweemaal daags kregen, bedroegen de gemiddelde gecorrigeerde stijgingen van QTcF voor placebo ten opzichte van de aanvangswaarde 7,6 ms na 1 maand en 12,1 ms na 2 maanden. 3% van de patiënten had op een gegeven moment tijdens het onderzoek een stijging van 60 ms of meer en 1 patiënt vertoonde een QTcF-interval > 500 ms (zie rubriek 4.8). Er waren geen gevallen van torsade de pointes of tijdelijk gerelateerde voorvallen die duiden op pro-aritmieën.

#### *Algemene aanbevelingen*

Het wordt aanbevolen elektrocardiogrammen (ecg's) uit te voeren voordat een behandeling wordt ingesteld en daarna maandelijks gedurende de gehele behandelingskuur met delamanid. Als een QTcF-interval van > 500 msec wordt waargenomen vóór de eerste dosis delamanid of tijdens de behandeling met delamanid, mag de behandeling met delamanid niet worden ingesteld of moet de behandeling met delamanid worden stopgezet. Als het QTc-interval langer dan 450/470 msec duurt bij mannelijke/vrouwelijke patiënten tijdens een behandeling met delamanid, moeten deze patiënten vaker een ecg-controle ondergaan. Het wordt ook aanbevolen om bij aanvang de elektrolytenwaarden, bijv. kalium, te bepalen in serum en die te corrigeren als de waarden afwijken.

#### *Speciale overwegingen*

##### *Risicofactoren voor het hart*

Behandeling met delamanid mag niet worden ingesteld bij patiënten met de volgende risicofactoren, tenzij geacht wordt dat het mogelijke voordeel van delamanid opweegt tegen de potentiële risico's. Dergelijke patiënten moeten zeer regelmatig een ecg-controle ondergaan tijdens de volledige behandelingsperiode met delamanid.

- Bekende aangeboren verlenging van het QTc-interval of een klinische aandoening waarvan bekend is dat die het QTc-interval verlengt of QTc > 500 msec.
- Voorgeschiedenis van symptomatische hartaritmieën of met klinisch relevante bradycardie.
- Hartaandoeningen met een risico op aritmie, zoals ernstige hypertensie, hypertrofie van het linkerventrikel (met inbegrip van hypertrofe cardiomyopathie) of congestief hartfalen, gepaard gaand met een verminderde ejectiefractie van het linkerventrikel.
- Een verstoorde elektrolytenbalans, voornamelijk hypokaliëmie, hypocalciëmie of hypomagnesiëmie.
- Inname van geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QTc-interval verlengen. Deze omvatten (maar zijn niet beperkt tot):
  - Antiaritmica (bijvoorbeeld amiodaron, disopyramide, dofetilide, ibutilide, procaïnamide, kinidine, hydrokinidine, sotalol).
  - Neuroleptica (bijvoorbeeld fenothiazines, sertindol, sultopride, chloorpromazine, haloperidol, mesoridazine, pimozide of thioridazine), antidepressiva.
  - Bepaalde antimicrobiële middelen, waaronder:
    - macroliden (bijvoorbeeld erytromycine, claritromycine)
    - moxifloxacin, sparfloxacine (zie rubriek 4.4 met betrekking tot het gebruik met andere fluorchinolonen)
    - antifungale middelen van het type triazol
    - pentamidine
    - saquinavir
  - Bepaalde niet-sederende antihistaminica (bijvoorbeeld terfenadine, astemizol, mizolastine).
  - Cisapride, droperidol, domperidon, bepridil, difemanil, probucol, levomethadyl, methadon, vinca-alkaloïden, arseentrioxide.

##### *Hypoalbuminemie*

In een klinisch onderzoek ging de aanwezigheid van hypoalbuminemie gepaard met een groter risico op verlenging van het QTc-interval bij patiënten behandeld met delamanid. Delamanid is gecontra-indiceerd bij patiënten met albumine < 2,8 g/dl (zie rubriek 4.3). Patiënten die starten met delamanid bij een serumalbumine van < 3,4 g/dl hebben of die tijdens de behandeling een plotse daling van serumalbumine hebben binnen dit bereik, moeten zeer veelvuldig ecg-controles ondergaan tijdens de volledige behandelingsperiode met delamanid.

#### Gelijktijdige toediening met krachtige CYP3A4-remmers

Gelijktijdige toediening van delamanid met een krachtige CYP3A4-remmer (lopinavir/ritonavir) ging gepaard met een 30% grotere blootstelling aan de metaboliet DM-6705, die gepaard ging met een verlenging van het QTc-interval.

Indien gelijktijdige toediening van delamanid met een krachtige CYP3A4-remmer noodzakelijk wordt geacht, wordt bijgevolg aanbevolen dat zeer veelvuldige ecg-controle plaatsvindt tijdens de volledige behandelingsperiode met delamanid.

#### Gelijktijdige toediening van delamanid met chinolonen

Alle QTcF-verlengingen van meer dan 60 ms werden geassocieerd met het gelijktijdige gebruik van fluorchinolonen. Indien gelijktijdige toediening onvermijdbaar wordt geacht om een geschikt behandelingschema samen te stellen voor MDR-TB, wordt bijgevolg aanbevolen dat er zeer veelvuldige ecg-controle plaatsvindt tijdens de volledige behandelingsperiode met delamanid.

#### Leverfunctiestoornis

Delyba wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met een matig ernstige tot ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

#### Patiënten met een hiv-infectie

Er is geen ervaring met het gebruik van delamanid bij patiënten die tegelijkertijd voor hiv worden behandeld (zie rubriek 4.5).

#### Beperking van gegevens over de werkzaamheid van delamanid

Huidig bewijs is afkomstig van één gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek van 2 maanden en een open vervolgonderzoek van 6 maanden alsook uitkomsten op lange termijn die zijn verzameld na beëindiging van behandeling van MDR-TB (zie rubriek 5.1).

#### Biotransformatie en eliminatie

Het volledige metabole profiel van delamanid in de mens is nog niet duidelijk (zie rubriek 4.5 en 5.2). Daarom kan de kans op geneesmiddel-geneesmiddel-interacties die klinisch significant zijn en die kunnen optreden met delamanid alsook de mogelijke gevolgen, met inbegrip van het totale effect op het QTc-interval, niet op betrouwbare wijze worden voorspeld.

#### Hulpstoffen

Delyba filmomhulde tabletten bevatten lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Het volledige metabole profiel en de wijze van eliminatie van delamanid zijn nog niet duidelijk (zie rubriek 4.4 en 5.2).

#### Effecten van andere geneesmiddelen op Delyba

##### *Cytochroom P450 3A4-inductoren*

Klinische geneesmiddel-geneesmiddel-interactieonderzoeken bij gezonde proefpersonen duiden op een verminderde blootstelling aan delamanid, tot maximaal 45% na 15 dagen van gelijktijdige toediening van de krachtige inductor van cytochroom P450 (CYP) 3A4 (300 mg rifampicine per dag) met delamanid (200 mg per dag). Er is geen klinisch relevante vermindering van blootstelling aan delamanid waargenomen met de zwakke inductor efavirenz bij toediening van een dosis van 600 mg per dag gedurende 10 dagen in combinatie met 100 mg delamanid tweemaal daags.

##### *Anti-hiv-geneesmiddelen*

In klinische geneesmiddel-geneesmiddel-interactieonderzoeken bij gezonde proefpersonen werd delamanid alleen toegediend (100 mg tweemaal daags) en in combinatie met tenofovir (300 mg per dag) of lopinavir/ritonavir (400/100 mg per dag) gedurende 14 dagen en in combinatie met efavirenz gedurende

10 dagen (600 mg per dag). Blootstelling aan delamanid veranderde niet (een verschil van minder dan 25%) met de anti-hiv-geneesmiddelen tenofovir en efavirenz, maar de blootstelling steeg lichtjes met het anti-hiv-combinatiemiddel dat lopinavir/ritonavir bevat.

#### Effecten van Delyba op andere geneesmiddelen

*In-vitro*-onderzoeken toonden aan dat delamanid geen remmend effect heeft op CYP450-iso-enzymen.

*In-vitro*-onderzoeken toonden aan dat delamanid en de metabolieten geen effect hadden op de transporters MDR1(p-gp) BCRP, OATP1, OATP3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 en BSEP, bij concentraties die ongeveer 5 tot 20 maal groter waren dan de  $C_{max}$  bij steady-state. Aangezien de concentraties in de darm echter veel groter kunnen zijn dan deze veelvoud van de  $C_{max}$ , bestaat de kans dat delamanid een effect heeft op deze transporters.

#### *Antituberculosegeneesmiddelen*

In een klinisch geneesmiddel-geneesmiddel-interactieonderzoek bij gezonde proefpersonen werd delamanid alleen toegediend (200 mg per dag) en in combinatie met rifampicine/isoniazide/pyrazinamide (300/720/1.800 mg per dag) of ethambutol (1.100 mg per dag) gedurende 15 dagen. Blootstelling van gelijktijdig gebruikte antituberculosegeneesmiddelen (rifampicine [R] / isoniazide [H]/ pyrazinamide [Z]) werd niet beïnvloed. De gelijktijdige toediening met delamanid leidde tot een aanzienlijke stijging van de steady-state plasmaconcentraties van ethambutol met ongeveer 25%; de klinische relevantie daarvan is niet bekend.

#### *Anti-hiv-geneesmiddelen*

In een klinisch geneesmiddel-geneesmiddel-interactieonderzoek bij gezonde proefpersonen werd delamanid alleen toegediend (100 mg tweemaal daags) en in combinatie met tenofovir (300 mg), lopinavir/ritonavir (400/100 mg) gedurende 14 dagen en in combinatie met efavirenz gedurende 10 dagen (600 mg per dag). Wanneer delamanid in combinatie met de anti-hiv-geneesmiddelen tenofovir, lopinavir/ritonavir en efavirenz werd gegeven, had dit geen nadelig effect op de blootstelling aan deze geneesmiddelen.

#### *Geneesmiddelen die het QTc-interval kunnen verlengen*

Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van delamanid bij patiënten die al geneesmiddelen krijgen die gepaard gaan met een verlenging van het QT-interval (zie rubriek 4.4). Gelijktijdige toediening van moxifloxacin en delamanid bij patiënten met MDR-TB is niet onderzocht. Moxifloxacin wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten die behandeld worden met delamanid.

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Zwangerschap

Er is een zeer beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van delamanid bij zwangere vrouwen.

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Delyba wordt niet aanbevolen bij zwangere vrouwen of bij vrouwen die zwanger kunnen worden, tenzij ze een betrouwbare vorm van anticonceptie toepassen.

#### Borstvoeding

Het is niet bekend of dit geneesmiddel of zijn metabolieten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden.

Uit beschikbare farmacokinetische gegevens bij dieren blijkt dat delamanid en/of zijn metabolieten in melk wordt/worden uitgescheiden. Omdat een mogelijk risico voor de zuigeling die borstvoeding krijgt niet kan worden uitgesloten, wordt aanbevolen dat vrouwen geen borstvoeding geven tijdens behandeling met Delyba.

#### Vruchtbaarheid

Delyba had geen effect op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid bij dieren (zie rubriek 5.3). Er zijn geen klinische gegevens over de effecten van delamanid op de vruchtbaarheid bij de mens.

### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Patiënten moet evenwel worden geadviseerd geen voertuigen te besturen en geen machines te bedienen als ze een bijwerking hebben die invloed kan hebben op het vermogen om deze activiteiten uit te voeren (bijv. hoofdpijn en tremor die zeer vaak voorkomen).

## 4.8 Bijwerkingen

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De frequentie van geneesmiddelbijwerkingen die hieronder wordt beschreven, is gebaseerd op gegevens van één dubbelblind, gecontroleerd, klinisch onderzoek waaraan 481 patiënten met MDR-TB deelnamen, waarvan 321 patiënten delamanid in combinatie met een geoptimaliseerd achtergrondregime (OAR) kregen. Vanwege de beperkte omvang van deze dataset is het momenteel niet mogelijk een duidelijk onderscheid te maken tussen een therapie met OAR en delamanid als oorzaak voor de hieronder vermelde bijwerkingen.

Verlenging van het QTc-interval op een electrocardiogram is vastgesteld als de belangrijkste veiligheidskwestie bij een behandeling met delamanid (zie ook rubriek 4.4). Een belangrijke factor die bijdraagt tot verlenging van het QTc-interval is hypoalbuminemie (vooral minder dan 2,8 g/dl). Andere belangrijke bijwerkingen zijn angst, paresthesie en tremor.

De vaakst waargenomen bijwerkingen bij patiënten die werden behandeld met delamanid (d.w.z. incidentie > 10%) zijn misselijkheid (38,3%), braken (33%) en duizeligheid (30,2%).

### Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen die hierna in de tabel worden gegeven, zijn bij ten minste een van de 321 patiënten gemeld die delamanid kregen in het hierboven vermelde dubbelblinde, placebogecontroleerde, klinische onderzoek. De bijwerkingen zijn gerangschikt naar systeem/orgaanklasse en voorkeursterm van MedDRA. Binnen elke systeem/orgaanklasse zijn de bijwerkingen gerangschikt volgens de frequenties zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

**Tabel: Bijwerkingen op delamanid**

Systeem/orgaanklasse	Frequentie soms	Frequentie vaak	Frequentie zeer vaak
Infecties en parasitaire aandoeningen	Herpes zoster Orofaryngeale candidiasis Tinea versicolor*		
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Leukopenie Trombocytopenie	Anemie* Eosinofilie*	Reticulocytose
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Dehydratie Hypocalciëmie Hypercholesterolemie	Hypertriglyceridemie	Hypokaliëmie Verminderde eetlust Hyperurikemie*
Psychische stoornissen	Agressie Waanstoornis van het achtervolgingstype Paniekstoornis Aanpassingsstoornis met depressieve stemming Neurose Dysforie Psychische stoornis Slaapstoornis Verhoogd libido*	Psychotische stoornis Agitatie Angst en angststoornis Depressie en zwaarmoedige stemming Rusteloosheid	Insomnia
Zenuwstelselaandoeningen	Lethargie	Neuropathie perifeer	Duizeligheid*

	Evenwichtsstoornis Radiculaire pijn Slaap van slechte kwaliteit	Somnolentie* Hypo-esthesie	Hoofdpijn Paresthesie Tremor
Oogaandoeningen	Conjunctivitis allergisch*	Droog oog* Fotofobie	
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen		Oorpijn	Tinnitus
Hartaandoeningen	Atrioventriculair blok eerstegraads Ventriculaire extrasystoles* Supraventriculaire extrasystole		Hartkloppingen
Bloedvataandoeningen		Hypertensie Hypotensie Hematoom* Opvlieger*	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Dyspneu Hoesten Orofaryngeale pijn Keelirritatie Droge keel* Rhinorroe*	Haemoptysis
Maagdarmsstelselaandoeningen	Dysfagie Paresthesie van de mond Buikgevoeligheid*	Gastritis* Constipatie* Buikpijn Onderbuikpijn Dyspepsie Abdominaal ongemak	Braken Diarree* Nausea Pijn in de bovenbuik
Lever- en galaandoeningen	Leverfunctie afwijkend		
Huid- en onderhuidaandoeningen	Alopecia* Eosinofiele pustuleuze folliculitis* Pruritus gegeneraliseerd* Rash erythemateus	Dermatitis Urticaria Rash pruritus* Pruritus* Rash maculo-papulair* Rash* Acne Hyperhidrose	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		Osteochondrose Spierzwakte Skeletspierstelselpijn* Flankpijn Pijn in extremiteit	Artralgie* Myalgie*
Nier- en urinewegaandoeningen	Urineretentie Dysurie* Nachtelijke mictie	Hematurie*	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Het heet hebben	Pyrexie* Borstkaspijn Malaise Borstongemak* Oedeem perifeer*	Asthenie
Onderzoeken	Elektrocardiogram ST-segment depressie Transaminasen verhoogd* Geactiveerde partiële tromboplastinetijd verlengd* Gamma-glutamyltransferase	Bloed cortisol verhoogd	Elektrocardiogram QT verlengd



	verhoogd* Bloed cortisol verlaagd Bloeddruk verhoogd		
--	--	--	--

\* De frequentie van deze bijwerkingen was lager voor de gecombineerde groep van delamanid plus OAR ten opzichte van de groep van placebo plus OAR.

#### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

##### *Verlenging van het QT-interval op een ecg*

Verlenging van het QT-interval op een electrocardiogram is gemeld bij 9,9% van de patiënten die delamanid kregen in de vorm van 100 mg tweemaal daags (frequentie categorie 'vaak') ten opzichte van 3,8% van de patiënten die placebo + OAR kregen. Deze bijwerking ging niet gepaard met klinische symptomen. De incidentie van een QTcF-interval van > 500 msec was 'soms' en werd waargenomen bij één patiënt (1/321 patiënten). Dit ging niet gepaard met klinische symptomen en het voorval verdween. In totaal vertoonden 12 van de 321 patiënten in de gehele groep van delamanid tweemaal daags + OAR een verandering in het QTcF-interval van > 60 msec tegenover 0% met placebo + OAR. De aanwezigheid van hypoalbuminemie ging gepaard met een groter risico op een verlenging van het QTc-interval (zie rubriek 4.4). Verlenging van het QTc-interval is vastgesteld als het belangrijkste probleem met betrekking tot de veiligheid van behandeling met delamanid. Dit resulteert in de contra-indicatie beschreven in rubriek 4.3 en bij de waarschuwingen in rubriek 4.4. Belangrijke factoren die bijdragen tot verlenging van het QTc-interval zijn hypoalbuminemie (vooral minder dan 2,8 g/dl) en hypokaliëmie. Daarom wordt aanbevolen albuminegehalten, serumelektrolyten en ecg zeer vaak te controleren.

##### *Hartkloppingen*

Bij patiënten die 100 mg delamanid + OAR tweemaal daags kregen, was de frequentie 8,1% (frequentie categorie 'vaak') ten opzichte van een frequentie van 6,3% bij patiënten die placebo + OAR tweemaal daags kregen.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)\*.

## **4.9 Overdosering**

In klinische onderzoeken zijn geen gevallen van overdosering van delamanid waargenomen. Uit bijkomende klinische gegevens bleek echter dat bij patiënten die 200 mg tweemaal daags kregen, d.w.z. in totaal 400 mg delamanid per dag, het algemene veiligheidsprofiel vergelijkbaar was met dat bij patiënten die de aanbevolen dosis van 100 mg tweemaal daags kregen. Toch werden enkele reacties waargenomen met een hogere frequentie en de QT-verlenging nam evenredig met de dosisverhoging toe.

Behandeling van overdosering dient te bestaan uit het onmiddellijk nemen van maatregelen opdat delamanid uit het maagdarmkanaal wordt verwijderd en, zo nodig, uit ondersteunende zorg. Er moet regelmatig controle plaatsvinden met een ecg.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: antimycobacteriële middelen, antibiotica, ATC-code: J04AK06.

#### Werkingsmechanisme

Het farmacologische werkingsmechanisme van delamanid houdt remming in van de synthese van de componenten van de mycobacteriële celwand, methoxy-mycolinezuur en keto-mycolinezuur. De geïdentificeerde metaboliëten van delamanid vertonen geen antimycobacteriële activiteit.

### Activiteit tegen specifieke pathogenen

Delamanid heeft geen *in-vitro*-activiteit tegen andere bacteriële species dan mycobacteriën.

### Resistentie

Mutatie in een van de 5 co-enzym F420 genen is mogelijk het mechanisme voor resistentie tegen delamanid bij mycobacteriën. Bij mycobacteriën waren de *in-vitro*-frequenties van spontane resistentie tegen delamanid vergelijkbaar met die voor isoniazide en lagen hoger dan die voor rifampicine. Er zijn gevallen van resistentie tegen delamanid vastgesteld tijdens behandeling (zie rubriek 4.4). Delamanid vertoont geen kruisresistentie met een van de op dit moment gebruikte antituberculosegeneesmiddelen.

### Gevoeligheidstestbreekpunten

In klinische onderzoeken werd resistentie tegen delamanid gedefinieerd als een groei bij een delamanidconcentratie van 0,2 µg/ml van meer dan 1% van die van geneesmiddelvrije controlekweken op Middlebrook 7H11 medium.

### Gegevens van klinische onderzoeken

In één dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek werden 161 patiënten met MDR-TB gedurende 8 weken behandeld met 100 mg delamanid tweemaal daags in combinatie met het door de WHO aanbevolen geïndividualiseerd OAR. Sputumconversie (SCC) na twee maanden (m.a.w. groei van *Mycobacterium tuberculosis* tot geen groei tijdens de eerste 2 maanden) die werd waargenomen bij die patiënten die bij aanvang positief waren voor sputumcultuur wordt hieronder in tabelvorm gegeven voor de behandelingsgroep van delamanid plus OAR en de behandelingsgroep van placebo plus OAR:

	Patiënten gerandomiseerd naar 100 mg tweemaal daags + OAR	Patiënten gerandomiseerd naar placebo + OAR
SCC in MGIT® n/N (%)	64/141 (45,4%)	37/125 (29,6%)
SCC op vaste media n/N (%)	64/119 (53,8%)	38/113 (33,6%)

MGIT® *Mycobacterium*-groei-indicatiebuisje met vloeibaar mediumstelsel

n = proefpersonen met SCC na 2 maanden

### Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Deltyba in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten voor {behandeling bij multimedicijnresistente tuberculose} (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Dit geneesmiddel is geregistreerd in het kader van een zogeheten 'voorwaardelijke toelating'.

Dit betekent dat aanvullend bewijs over de baten van dit geneesmiddel wordt afgewacht.

Het Europees Geneesmiddelenbureau zal nieuwe informatie over dit geneesmiddel op zijn minst eenmaal per jaar beoordelen en zo nodig deze SPC aanpassen.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

De orale biologische beschikbaarheid van delamanid verbetert wanneer het met een standaardmaaltijd wordt toegediend, met ongeveer een factor 2,7 ten opzichte van wanneer men nuchter is. De blootstelling van delamanid in plasma stijgt minder dan proportioneel met een toenemende dosis.

### Distributie

Delamanid bindt in sterke mate aan alle plasma-eiwitten; de binding aan totale eiwitten bedraagt  $\geq 99,5\%$ .

Delamanid heeft een groot schijnbaar distributievolume ( $V_z/F$  van 2.100 l).

### Biotransformatie

Delamanid wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd in plasma door albumine en in mindere mate door CYP3A4. Het volledige metabole profiel van delamanid is nog niet opgehelderd en de kans bestaat dat er geneesmiddelinteracties optreden met andere tegelijkertijd toegediende geneesmiddelen, als significante

onbekende metabolieten worden ontdekt. De geïdentificeerde metabolieten vertonen geen antimycobacteriële activiteit, maar sommige dragen bij tot een verlenging van het QTc-interval, voornamelijk DM-6705. De concentraties van de geïdentificeerde metabolieten stijgen op progressieve wijze tot een steady-state na 6 à 10 weken.

#### Eliminatie

Delamanid verdwijnt uit plasma met een  $t_{1/2}$  van 30-38 uur. Delamanid wordt niet in urine uitgescheiden.

#### Speciale populaties

##### *Pediatrische patiënten*

Er is geen onderzoek verricht bij pediatrische patiënten.

##### *Patiënten met een nierfunctiestoornis*

Minder dan 5% van een orale dosis delamanid wordt herwonnen in urine. Een lichte nierfunctiestoornis ( $50 \text{ ml/min} < \text{CrCLN} < 80 \text{ ml/min}$ ) blijkt geen invloed te hebben op de blootstelling aan delamanid. Daarom hoeft de dosis niet te worden aangepast bij patiënten met een lichte of matig ernstige nierfunctiestoornis. Het is niet bekend of delamanid en metabolieten in grote mate verwijderd worden middels hemodialyse of peritoneale dialyse.

##### *Patiënten met een leverfunctiestoornis*

Een aanpassing van de dosis wordt niet noodzakelijk geacht voor patiënten met een lichte leverfunctiestoornis. Delamanid wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met een matig ernstige tot ernstige leverfunctiestoornis.

##### *Oudere patiënten ( $\geq 65$ jaar)*

In klinische onderzoeken waren geen patiënten van  $\geq 65$  jaar opgenomen.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van genotoxiciteit en carcinogeen potentieel. Delamanid en/of zijn metabolieten kunnen een invloed hebben op de hartrepolarisatie door het blokkeren van hERG kaliumkanalen. In onderzoeken op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering werden bij honden in lymfeweefsel van diverse organen schuimende macrofagen waargenomen. De bevinding bleek gedeeltelijk reversibel te zijn; het klinische belang van deze bevinding is niet bekend. Uit onderzoeken op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering bij konijnen bleek delamanid en/of zijn metabolieten een remmend effect te hebben op vitamine K-afhankelijke bloedstolling. In onderzoeken op het gebied van reproductie bij konijnen werd embryofoetale toxiciteit waargenomen bij doseringen die toxisch waren voor het moederdier. Uit farmacokinetische gegevens bij dieren is gebleken dat delamanid/metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden. Bij zogende ratten was de  $C_{\text{max}}$  voor delamanid in de moedermelk 4 maal hoger dan die in het bloed.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Kern van de tablet

Hypromelloseftalaat

Povidon

all-*rac*- $\alpha$ -tocopherol

Microkristallijne cellulose

Natriumzetmeelglycolaat (type A)

Carmellosecalcium

Colloïdaal gehydrateerd silicium

Magnesiumstearaat

Lactosemonohydraat

Filmomhulling

Hypromellose

Macrogol 8000

Titaandioxide

Talk

IJzeroxide geel (E172)

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

5 jaar

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Aluminium/aluminium blisterverpakking:

40 tabletten.

48 tabletten.

Amberkleurige, glazen fles (type III) met polypropyleen, kindveilige sluiting, polyester inlegvel en een of meerdere canisters als droogmiddel:

50 of 300 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Otsuka Novel Products GmbH

Erika-Mann-Straße 21

80636 München

Duitsland

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/13/875/001-004

## **9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING//VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 april 2014

Datum van laatste verlenging: 3 maart 2017

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

<{MM/JJJJ}>

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**
- E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VOORWAARDELIJKE VERGUNNING MOET WORDEN VOLDAAN**

## **A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

### Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Otsuka Novel Products GmbH  
Erika-Mann-Straße 21  
80636 München  
Duitsland

AndersonBrecon (UK) Ltd.  
Wye Valley Business Park  
Brecon Road  
Hay-on-Wye  
Hereford  
HR3 5PG  
Verenigd Koninkrijk

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)

De vergunninghouder dient het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na de toekenning van de vergunning in. Vervolgens dient de vergunninghouder voor dit geneesmiddel periodieke veiligheidsverslagen in, overeenkomstig de vereisten zoals uiteengezet in de lijst van uniale referentiedata en indieningsfrequenties voor periodieke veiligheidsverslagen (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107 quater, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG. Deze lijst is gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

### Risk Management Plan (RMP - risicobeheerplan)

De vergunninghouder voert de noodzakelijke onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-updates.

Een RMP-update wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Mocht het tijdstip van indiening van een periodiek veiligheidsverslag en indiening van de RMP-update samenvallen, dan kunnen beiden gelijktijdig worden ingediend.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

De vergunninghouder dient het voorlichtingsmateriaal met de Lidstaten overeen te komen vóór de lancering.

Voorafgaand aan de lancering in elke Lidstaat dient de houder van de vergunning voor het in de handel brengen (vergunninghouder) de inhoud en lay-out van het voorlichtingsmateriaal overeen te komen met de nationale bevoegde instantie en te implementeren.

De vergunninghouder dient te garanderen dat alle beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die betrokken zijn bij het voorschrijven, distribueren, hanteren of toedienen van Delyba het voorlichtingsmateriaal krijgen.

**1. Het voorlichtingsmateriaal voor gezondheidszorgverleners** omvat de volgende belangrijkste elementen:

- SPK
- Geneesmiddelresistentie
- Risico van verlenging van het QT-interval
- Geneesmiddelgebruik tijdens de zwangerschap
- Geneesmiddelgebruik in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

**2. Het voorlichtingsmateriaal voor patiënten** dat via de gezondheidszorgverleners wordt verstrekt om de informatie die in de patiëntenbijsluiter wordt gegeven te benadrukken en aan te vullen. Het omvat de volgende belangrijkste elementen:

- Geneesmiddelgebruik tijdens de zwangerschap
- Geneesmiddelgebruik in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

## **E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VOORWAARDELIJKE VERGUNNING MOET WORDEN VOLDAAN**

Dit is een voorwaardelijke vergunning en overeenkomstig artikel 14, lid 7 van Verordening (EG) nr. 726/2004 moet de vergunninghouder binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
Het voltooien van een bevestigend onderzoek naar delamanid als aanvullend middel bij een geoptimaliseerd achtergrondregime bij de toegelaten indicatie: fase 3-onderzoek ter vergelijking van 100 mg delamanid tweemaal daags gedurende 2 maanden + 200 mg eenmaal daags gedurende 4 maanden plus OAR gedurende 18-24 maanden <i>versus</i> OAR gedurende 18-24 maanden met placebo gedurende de eerste 6 maanden.	Indiening van eindrapport: tweede kwartaal 2017



Beschrijving	Uiterste datum
<p>Het wegnemen van onzekerheden rondom blootstelling en antimycobacteriële activiteit door een verder onderzoek uit te voeren naar het verband tussen verschillende doses met betrekking tot de uitkomst van SCC na 2 maanden en op langere termijn: het uitvoeren van een gecontroleerd onderzoek naar de werkzaamheid, veiligheid en farmacokinetiek van 100 mg delamanid tweemaal daags gedurende 2 maanden, daarna 200 mg delamanid in een enkele dagelijkse dosis gedurende 4 maanden of 400 mg delamanid in een enkele dagelijkse dosis gedurende 6 maanden bij volwassen patiënten met pulmonale multimedijnresistente tuberculose, gebaseerd op een protocol overeengekomen met het CHMP.</p>	<p>Indiening van eindrapport: vierde kwartaal 2021</p>

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETTERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD****DOZEN VOOR BLISTERVERPAKKINGEN****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Delyba 50 mg filmomhulde tabletten  
delamanid

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke filmomhulde tablet bevat: 50 mg delamanid

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactose: Zie bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

40 tabletten  
48 tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

Niet van toepassing.

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

Geen

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Otsuka Novel Products GmbH  
Erika-Mann-Straße 21, 80636 München  
Duitsland

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/13/875/001 40 filmomhulde tabletten  
EU/1/13/875/004 48 filmomhulde tabletten

**13. BATCHNUMMER<, IDENTIFICATIE- EN PRODUCTCODES>**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Delyba 50 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:  
SN:  
NN:

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**BUITENDOOS VOOR FLESVERPAKKINGEN EN FLESETIKET**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Deltyba 50 mg filmomhulde tabletten  
delamanid

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke filmomhulde tablet bevat: 50 mg delamanid

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactose: Zie bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

50 tabletten  
300 tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

Niet van toepassing.

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

Geen

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Otsuka Novel Products GmbH  
Erika-Mann-Straße 21, 80636 München  
Duitsland

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/13/875/002 50 filmomhulde tabletten  
EU/1/13/875/003 300 filmomhulde tabletten

**13. BATCHNUMMER<, IDENTIFICATIE- EN PRODUCTCODES>**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:  
SN:  
NN:

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**Aluminium/Aluminium**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Deltyba 50 mg filmomhulde tabletten  
delamanid

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

*Korte naam:* OTSUKA

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. BATCHNUMMER<, IDENTIFICATIE- EN PRODUCTCODES>**

LOT

**5. OVERIGE**



## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de patiënt**

### **Deltyba 50 mg filmomhulde tabletten** delamanid

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

#### **Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Deltyba en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Deltyba en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Deltyba bevat de werkzame stof delamanid, een antibioticum voor de behandeling van tuberculose in de longen die veroorzaakt wordt door bacteriën die niet gedood worden door antibiotica die het vaakst worden gebruikt om tuberculose te behandelen.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft zeer lage albuminegehalten in het bloed.
- U gebruikt geneesmiddelen die een bepaald leverenzym, 'CYP450 3A4' genoemd, in sterke mate stimuleren (bijvoorbeeld carbamazepine).

##### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt.

Voordat u Deltyba gaat gebruiken en tijdens de behandeling is het mogelijk dat uw arts de elektrische activiteit van uw hart controleert aan de hand van een apparaat dat een ecg (elektrocardiogram – elektrische registratie van het hart) maakt. Het is ook mogelijk dat uw arts een bloedtest uitvoert om de concentratie van enkele mineralen en eiwitten te controleren die belangrijk zijn voor uw hartfunctie.

Vertel het uw arts als u een van de volgende aandoeningen heeft:

- U heeft een verlaagd albumine-, kalium-, magnesium- of calciumgehalte in het bloed.
- Men heeft u verteld dat u hartproblemen heeft, bijvoorbeeld een traag hartritme (bradycardie), of u heeft een voorgeschiedenis van een hartaanval (myocardinfarct).
- U heeft een aandoening die aangeboren lang QT-syndroom wordt genoemd of u heeft een ernstige hartaandoening of problemen met het hartritme.
- U heeft een lever- of nieraandoening.

- U heeft hiv.

## **Kinderen**

Deltyba is niet geschikt voor kinderen jonger dan 18 jaar.

## **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Vertel het uw arts...

- als u naast Deltyba nog andere geneesmiddelen gebruikt, of u dat kort geleden heeft gedaan of de mogelijkheid bestaat dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat innemen. Dit geldt ook voor geneesmiddelen of kruidenmiddelen die zonder voorschrift verkrijgbaar zijn.
- als u geneesmiddelen gebruikt voor het behandelen van een abnormaal hartritme (bijvoorbeeld amiodaron, disopyramide, dofetilide, ibutilide, procaïnamide, kinidine, hydrokinidine, sotalol).
- als u geneesmiddelen gebruikt voor het behandelen van psychosen (bijvoorbeeld fenothiazines, sertindol, sultopride, chloorpromazine, haloperidol, mesoridazine, pimozide of thioridazine) of van depressie.
- als u bepaalde antimicrobiële geneesmiddelen gebruikt (bijvoorbeeld erytromycine, claritromycine, moxifloxacin, sparfloxacin, pentamidine of saquinavir).
- als u antischimmelmiddelen gebruikt op basis van triazol (fluconazol, itraconazol, voriconazol).
- als u bepaalde geneesmiddelen gebruikt voor het behandelen van allergische reacties (bijvoorbeeld terfenadine, astemizol, mizolastine).
- als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt: cisapride (wordt gebruikt voor het behandelen van maagaandoeningen), droperidol (wordt gebruikt tegen braken en migraine), domperidon (wordt gebruikt tegen misselijkheid en braken), difemanil (wordt gebruikt voor het behandelen van maagaandoeningen of overmatig zweten), probucol (verlaagt het cholesterolgehalte in de bloedsomloop), levomethadyl of methadon (worden gebruikt voor het behandelen van een verslaving aan opiaten), vinca-alkaloiden (kankergeneesmiddelen) of arseentrioxide (wordt gebruikt voor het behandelen van bepaalde types van leukemie).
- als u hiv-geneesmiddelen inneemt die lopinavir/ritonavir bevatten.

Het is mogelijk dat u een groter risico loopt op gevaarlijke veranderingen in het hartritme.

## **Zwangerschap en borstvoeding**

Deltyba kan een schadelijk effect hebben op een ongeboren baby. Het wordt gewoonlijk niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap.

Het is belangrijk dat u het uw arts vertelt als u zwanger bent, denkt zwanger te zijn of zwanger wilt worden. Uw arts zal de voordelen voor u afwegen tegen de risico's voor uw baby met betrekking tot het gebruik van Deltyba wanneer u zwanger bent.

Het is niet bekend of delamanid bij de mens in de moedermelk terechtkomt. Tijdens een behandeling met Deltyba wordt borstvoeding niet aanbevolen.

## **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Deltyba heeft waarschijnlijk geen invloed op uw rijvaardigheid en het gebruik van machines. Als u bijwerkingen heeft die een invloed kunnen hebben op uw concentratie- en reactievermogen, mag u geen voertuigen besturen en geen machines gebruiken.

## **Deltyba bevat lactosemonohydraat**

Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt.

## **3. Hoe neemt u dit middel in?**

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De aanbevolen dosering is twee tabletten van 50 mg, tweemaal daags ingenomen ('s ochtends en 's avonds), volgens het advies van uw arts. De tabletten moeten tijdens of net na een maaltijd worden ingenomen. Slik de tabletten met water door.

**Heeft u te veel van dit middel ingenomen?**

Als u meer tabletten dan uw voorgeschreven dosis heeft ingenomen, neem dan contact op met uw arts of het plaatselijke ziekenhuis. Denk eraan de verpakking mee te nemen, zodat duidelijk is welk geneesmiddel u heeft ingenomen.

**Bent u vergeten dit middel in te nemen?**

Als u bent vergeten een dosis in te nemen, neem deze dan in zodra u het zich herinnert. Als het echter bijna tijd is voor de volgende dosis, sla dan de vergeten dosis over.

Neem geen dubbele dosis om een vergeten tablet in te halen.

**Als u stopt met het innemen van dit middel**

Stop **NIET** met het innemen van de tabletten, tenzij uw arts u zegt dat te doen. Als u te vroeg stopt, is het mogelijk dat de bacteriën zich herstellen en resistent worden tegen delamanid.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

**4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

De frequentie van de bijwerkingen die hieronder worden vermeld, wordt omschreven aan de hand van de volgende definitie:

Zeer vaak: kunnen meer dan 1 op de 10 personen treffen

Vaak: kunnen maximaal 1 op de 10 personen treffen

Soms: kunnen maximaal 1 op de 100 personen treffen

**Bijwerkingen die zeer vaak zijn gemeld** met Delyba in klinische onderzoeken, waren:

- Gevoel van onregelmatige en/of krachtige hartslag
- Braken
- Misselijkheid
- Diarree
- Maagpijn
- Hoofdpijn
- Een tintelend, branderig, prikkend of doof gevoel van de huid (paresthesie)
- Beven (tremor)
- Verminderde eetlust
- Duizeligheid
- Een aanhoudend geluid in uw oor horen wanneer er geen geluiden zijn (tinnitus)
- Intens tekort aan energie
- Gewrichts- of spierpijn
- Problemen bij het inslapen of doorslapen
- Toename van onrijpe rode bloedcellen
- Laag kaliumgehalte in het bloed
- Verhoogd urinezuurgehalte in het bloed
- Bloed ophoesten
- Veranderingen waargenomen in onderzoeken (elektrocardiogram, ecg) van het hart

**Bijwerkingen die vaak zijn gemeld** in klinische onderzoeken met Delyba, waren:

- Bloedarmoede (anemie)
- Toename van bepaalde witte bloedcellen (eosinofilie)
- Verhoogde triglyceriden in het bloed
- Psychotische stoornis
- Agitatie

- Angst
- Depressie
- Rusteloosheid
- Zenuwbeschadiging die een doof gevoel of pijnlijk (branderig) of tintelend gevoel in handen of voeten veroorzaakt
- Slaperigheid
- Verminderd gevoel
- Droog oog
- De ogen kunnen helder licht minder goed verdragen
- Oorpijn
- Verhoogde bloeddruk (hypertensie)
- Verlaagde bloeddruk (hypotensie)
- Blauwe plekken
- Opgeliegers
- Kortademigheid
- Hoesten
- Pijn in de mond of keel
- Keelirritatie
- Droge keel
- Loopneus
- Borstkaspijn
- Maagontsteking (gastritis)
- Verstopping (constipatie)
- Spijsverteringsproblemen
- Huidontsteking (dermatitis)
- Netelroos
- Jeuk
- Papels (kleine verdikkingen van de huid)
- Huiduitslag
- Acne
- Toegenomen zweten
- Een botaandoening die osteochondrose wordt genoemd
- Spierzwakte
- Pijn in de botten
- Flankpijn
- Pijn in armen of benen
- Bloed in de urine
- Koorts
- Borstkaspijn
- Zich onwel voelen
- Ongemakkelijk gevoel op de borst
- Zwelling van voet, been of enkel
- Verhoogde waarden van het hormoon cortisol bij bloedonderzoek

Bijwerkingen die in klinische onderzoeken soms met Delyba zijn gemeld, waren:

- Gordelroos
- Spruw van de mond
- Gistinfectie van de huid (tinea versicolor)
- Laag aantal witte bloedcellen (leukopenie)
- Laag aantal bloedplaatjes (trombocytopenie)
- Dehydratie
- Laag calciumgehalte in het bloed
- Hoog cholesterolgehalte in het bloed
- Agressie
- Paranoïa
- Paniekaanvallen
- Aanpassingsstoornissen met depressieve stemming

- Neurose
- Gevoel van emotioneel en mentaal ongemak
- Mentale stoornis
- Slaapproblemen
- Verhoogd libido
- Lusteloosheid (lethargie)
- Evenwichtsstoornis
- Lokale pijn
- Allergische conjunctivitis
- Hartritme problemen
- Slikproblemen
- Abnormaal gevoel in de mond
- Gevoeligheid in de buik
- Haaruitval
- Jeukende of rode huid, ook rond de haarwortels
- Moeilijk kunnen plassen (urineretentie)
- Pijn bij het plassen
- 's Nachts meer moeten plassen
- Het heet hebben
- Abnormale waarden met betrekking tot de stolling bij bloedonderzoek (verlengde APPT)
- Abnormale waarden in het bloed met betrekking tot de functie van de lever, het galsysteem of de alvleesklier
- Verlaagde waarden van het hormoon cortisol bij bloedonderzoek
- Verhoogde bloeddruk

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos of fles na "EXP:". Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

- Eén filmomhulde tablet bevat 50 mg van de werkzame stof delamanid.
- De andere stoffen in dit middel zijn hypromelloseftalaat, povidon, all-rac- $\alpha$ -tocoferol, microkristallijne cellulose, natriumzetmeelglycolaat, carmellosecalcium, colloïdaal gehydrateerd silicium, magnesiumstearaat, lactosemonohydraat, hypromellose, macrogol 8000, titaniumdioxide, talk, ijzeroxide (E172).

### **Hoe ziet Delyba eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Deltyba 50 mg filmomhulde tabletten zijn rond en geel.

Deltyba wordt geleverd in verpakkingen van 40 of 48 filmomhulde tabletten in aluminium/aluminium doordrukstrips of in amberkleurige, glazen flessen van 50 of 300 tabletten. De flesverpakking bevat zakjes met een droogmiddel om de tabletten droog te houden. Laat de canisters in de fles.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

#### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant**

Otsuka Novel Products GmbH  
Erika-Mann-Straße 21  
80636 München  
Duitsland  
**Tel: +49 (0)89 206020 500**

Fabrikant  
Anderson Brecon (UK) Ltd.  
Wye Valley Business Park  
Brecon Road  
Hay-on-Wye  
Hereford HR3 5PG  
Verenigd Koninkrijk

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

#### **BE**

Otsuka Novel Products GmbH  
Tél/Tel: +49 (0)89 206020 500

#### **LT**

Otsuka Novel Products GmbH  
Tel: +49 (0)89 206020 500

#### **BG**

Otsuka Novel Products GmbH  
Тел.: +49 (0)89 206020 500

#### **LU**

Otsuka Novel Products GmbH  
Tél/Tel: +49 (0)89 206020 500

#### **CZ**

Otsuka Novel Products GmbH  
Tel: +49 (0)89 206020 500

#### **HU**

Otsuka Novel Products GmbH  
Tel.: +49 (0)89 206020 500

#### **DK**

Otsuka Novel Products GmbH  
Tlf: +49 (0)89 206020 500

#### **MT**

Otsuka Novel Products GmbH  
Tel: +49 (0)89 206020 500

#### **DE**

Otsuka Novel Products GmbH  
Tel: +49 (0)89 206020 500

#### **NL**

Otsuka Novel Products GmbH  
Tel: +49 (0)89 206020 500

#### **EE**

Otsuka Novel Products GmbH  
Tel: +49 (0)89 206020 500

#### **NO**

Otsuka Novel Products GmbH  
Tlf: +49 (0)89 206020 500

#### **EL**

Otsuka Novel Products GmbH  
Τηλ: +49 (0)89 206020 500

#### **AT**

Otsuka Novel Products GmbH  
Tel: +49 (0)89 206020 500

#### **ES**

#### **PL**

Otsuka Novel Products GmbH  
Tel: +49 (0)89 206020 500

**FR**

Otsuka Pharmaceutical France SAS  
Tél. : +33 (0)1 47 08 00 00

**HR**

Otsuka Novel Products GmbH  
Tel: +49 (0)89 206020 500

**IE**

Otsuka Novel Products GmbH  
Tel: +49 (0)89 206020 500

**IS**

Otsuka Novel Products GmbH  
Sími: +49 (0)89 206020 500

**IT**

Otsuka Pharmaceutical Italy S.r.l.  
Tel: +39 (0)2 00632710

**CY**

Otsuka Novel Products GmbH  
Τηλ: +49 (0)89 206020 500

**LV**

Otsuka Novel Products GmbH  
Tel: +49 (0)89 206020 500

Otsuka Novel Products GmbH  
Tel.: +49 (0)89 206020 500

**PT**

Otsuka Novel Products GmbH  
Tel: +49 (0)89 206020 500

**RO**

Otsuka Novel Products GmbH  
Tel: +49 (0)89 206020 500

**SI**

Otsuka Novel Products GmbH  
Tel: +49 (0)89 206020 500

**SK**

Otsuka Novel Products GmbH  
Tel: +49 (0)89 206020 500

**FI**

Otsuka Novel Products GmbH  
Puh/Tel: +49 (0)89 206020 500

**SE**

Otsuka Novel Products GmbH  
Tel: +49 (0)89 206020 500

**UK**

Otsuka Novel Products GmbH  
Tel: +49 (0)89 206020 500

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in <{MM/JJJJ}>.**

Dit geneesmiddel is voorwaardelijk toegelaten. Dit betekent dat er in de toekomst meer definitieve gegevens worden verwacht over dit geneesmiddel. Het Europees Geneesmiddelenbureau zal ieder jaar nieuwe informatie over het geneesmiddel beoordelen. Als dat nodig is, zal deze bijsluiter worden aangepast.

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>). Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.